

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-544309

(P2002-544309A)

(43) 公表日 平成14年12月24日 (2002. 12. 24)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テマコード* (参考)

C 0 8 F 2/01

C 0 8 F 2/01

4 G 0 6 6

B 0 1 J 20/30

B 0 1 J 20/30

4 G 0 7 2

C 0 1 B 33/14

C 0 1 B 33/14

4 J 0 1 1

C 0 8 G 85/00

C 0 8 G 85/00

4 J 0 3 1

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願2000-616269(P2000-616269)
(86) (22) 出願日 平成12年4月25日(2000. 4. 25)
(85) 翻訳文提出日 平成13年11月6日(2001. 11. 6)
(86) 国際出願番号 PCT/EP 00/03677
(87) 国際公開番号 WO 00/68300
(87) 国際公開日 平成12年11月16日(2000. 11. 16)
(31) 優先権主張番号 199 20 794. 1
(32) 優先日 平成11年5月6日(1999. 5. 6)
(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
ト ベシュレンクテル ハフトング
ドイツ連邦共和国 デー-64271 ダルム
シュタット (番地なし)
(72) 発明者 アイゼンバイス, フリードヘルム
ドイツ連邦共和国 デー-64331 ヴァイ
テルシュタット, ルイゼンシュトラッセ
28
(72) 発明者 キンケル, ヨアヒム
ドイツ連邦共和国 デー-55452 グルデ
ンタール, ヴァルトヒルベルスハイマー
シュトラッセ 4
(74) 代理人 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビーズポリマーの製造方法

(57) 【要約】

本発明は、静的マイクロミキサーによって、無機又は有機のビーズポリマーを連続的に製造するための方法に関する。本発明によって得られたビーズポリマーは、粒径範囲が0. 1と300 μm の範囲内の、極めて一様な設定値で提供される。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 少なくとも2つの成分溶液の液流を混合する多孔性または非多孔性のビーズポリマーを製造するための方法であって、前記成分を分散し、続いて静的ミクロミキサー内で反応させることを特徴とする、前記方法。

【請求項2】 1または2以上の同一および／または異なった補助装置をミクロミキサーの上流および／または下流に設置することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 成分溶液が乳化剤または保護コロイドのいずれをも含まないことを特徴とする、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】 0.1および300 μm の間の狭い粒径範囲を有する請求項1～3のいずれかに記載の方法によって製造された、多孔または非多孔の球形ビーズポリマーの粉末。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明はビーズポリマーの製造方法に関する。ビーズポリマーは例えばイオン交換器、吸着樹脂、クロマトグラフィー支持体、触媒支持体、ポリマー試薬、印刷用ポリマー、またはコンビナトリアルケミストリー、ペプチド合成またはオリゴヌクレオチド合成および化粧品への利用のための支持体材料として使用される。

【0002】

このタイプのビーズポリマー、すなわち例えば、球形シリカゲルの様な球形の有機または無機の粒子の製造は比較的複雑である。典型的にはビーズポリマーは乳化剤の添加によって、小さい液滴を作る乱流圧力または粘性のある剪断力によって分散したモノマーによって攪拌タンク反応器内で製造され、その液滴は界面張力の影響で球形をなしている。

【0003】

反応バッチが大きくなると、温度プログラムと機械的な分散中の粒子発生を制御することはますます困難になってくる。生じた粒子はその粒子径分布に関しては一様ではなく、そのネットワーク構造は不均一になる。30 μm 以下の小さい粒子はその高い分散エネルギー故に実質的に製造不可能である。ナノ粒子を成長させることによって小さい粒子が発生する別の方法は通常は時間の無駄使いであり、高価になる。遥かに有利な方法、特に工業規模での製造用の方法は連続反応の実行である。この方法では、大量さえも一様な製品品質で製造できる。ビーズ重合の分野では、連続反応器のために多くのアプローチがある。Encyclopedia of Polymer Science and Engineering 1986 巻6 11-18頁の中の種々のデザインに記載されているように、その多数のアプローチは連続操作攪拌付きタンク反応器を使用している。DE 196 34 450は種々のアプローチを記載している。テイラー (Taylor) 環を生成させることによって流動方向に直角な改良型混合を確実にする攪拌付き管状の反応器の使用が一つの可能性を提供している。高発熱反応を空の管状反応器を使用して実行できる。

【0004】

しかしながら、このタイプの方法で、大規模な工業スケールで使用されるものは存在しない。その理由は、明らかに、要求されるビーズサイズ分布、凝集体の生成、デッドスペース中の固化、できるだけ最速の、かつ最も効果的な混合を確立することの困難性である。

DE 196 34 450に記載されている様に、反応器の大きさ、曲がったないしは螺旋状に巻いた管を有する反応器または交互に変わる屈曲方向付きの複数の段階的屈曲を持つ管状反応器の最適化の様な多数の測定によって、記載の欠点を克服する試みが行われた。しかしながら、今までにビーズ重合のための一般的に適用可能な連続式工程を発展させることには成功していない。実行した試行は滞留時間の分布の広がりと対称性の尺度であるボーデンシュタイン (Bodenstein) 数の単なる改善を示すに過ぎない。凝集の問題、粒径分布、増加した空間時間収量は未解決のままである。このことは特に無機ビーズポリマーの製造に当てはまる。

【0005】

従って、本発明の目的は、特異な値に設定できる粒径範囲、改良型収量、より一様な品質を有して、ビーズポリマーを連続操業で製造できる方法を提供することである。

新規な高性能マイクロミキサーを固化および／または重合反応を行う単純な集合用容器を結びつけて使用することが連続式ビーズ重合を可能にし、かつ同時に大幅に改善することが見出された。

【0006】

本発明による方法はマイクロミキサー中で適当な、通常は混合できない成分溶液の液体の流れの混合に基づいており、その結果極めて改良した体積収量、特異な値に設定できる粒径範囲を有する大粒収量、単純化した温度プログラム、化学品の使用量減少を有する連続方法で球形の粒子を与える。

従って本発明は、混合しない、または僅かにしか混合しない成分の溶液の2つの液流、更に成分流の選択的供給を行いながら、マイクロミキサー中で混合し、すぐにまたはその後に反応させるビーズポリマーの製造方法に関する。

【0007】

更に、本発明による方法の好ましい態様は最初のマイクロミキサーに1以上の補

助装置の接続を含む。

更に、本発明による方法の好ましい態様は乳化剤および保護コロイドの添加なしの成分溶液の使用を含む。

本発明は更に本発明による方法で製造し、かつ0.1および300 μ mとの間に設定できる狭い粒径範囲を有する、多孔性または非多孔性の球形粒子から成る粉末に関する。

【0008】

図1は、本発明に従って使用したマイクロミキサーの構造を示す。

図2は、不均一に架橋したスチレン-ジビニルベンゼンの本発明による製造のための反応プラントを示す。それ以上の詳細は例1に示す。

図3は、多孔質の球形シリカゲルの本発明による製造のための反応プラントを示す。それ以上の詳細は例2に示す。

図4、5および6は、従来の攪拌タンク方法と本発明による方法によって製造した粒子との品質を比較している。

【0009】

粒径と粒径分布は種々の方法で求めることができ、それによれば数分布か重量分布かを求めることができる。これらの方法は例えば、種々のタイプの篩い分け（乾燥篩い分け、湿潤篩い分け、マイクロ篩い分け）、沈降（重力場内の沈降、遠心分離場における沈降）、顕微鏡による分析、コールターカウンター、光散乱中の測定である。スピード、再現性、精度について、光散乱測定が好まれ、0.1から1000 μ mまでの径範囲のために使用することができる。

【0010】

重量換算粒径分布の評価については、品質係数を以下のように定義する。

$$Q_{f90} = (d_{95} - d_5) / d_{50}$$

ただし d_x はそれぞれの場合に測定した粒径についての通過累積値（例えば $d_{95} = 20\mu$ mは粒の95%が20 μ mより小さいことを意味している）を示し、 Q_{fx} は全ての粒のx%のための品質係数である。

【0011】

例 平均粒径 $d_{50} = 10\mu$ m

$$d_{95} = 15 \mu\text{m}$$

$$d_5 = 5 \mu\text{m}$$

この場合は、 $Q_{f90} = (15 - 5) / 10 = 1$ を与える。

Q_{f90} が<1ならば、粒径分布は狭いとみなしてよい。

【0012】

従来の方法で製造したビーズポリマー粉末は、典型的には $Q_{f90} > 1$ を有する粒径帯を有する。加えて、これらの方法はしばしば高い微粉含有量、すなわち、多数の極めて小さい粒子の粉末を示す。これらの微粉含有物は浸透性には有害な効果を示し、従って、複雑な沈降と篩い分け方法で除去しなければならない。

【0013】

沈降後と篩い分け後のシリカゲルのための極めて狭い粒径分布はMerck KGaA社からのスーパースフェール (Superspher) (登録商標) Si 100粒子に見出されている。

$$d_5 = 3.2 \mu\text{m}$$

$$d_{10} = 3.3 \mu\text{m}$$

$$d_{50} = 4.1 \mu\text{m}$$

$$d_{90} = 5.3 \mu\text{m}$$

$$d_{95} = 5.6 \mu\text{m}$$

この場合は $Q_{f90} = 0.59$ を与える。

【0014】

対照的に、本発明による方法は顕著に狭い粒径分布を持つ粉末を与えることになる。沈降または篩いわけなしの粒子径帯は $Q_{f90} < 0.7$ 、好ましくは $Q_{f90} < 0.5$ の値を持っている。

例えば

$$d_5 = 14.7 \mu\text{m}$$

$$d_{50} = 18.0 \mu\text{m}$$

$$d_{95} = 22.5 \mu\text{m}$$

が得られた。

この場合は $Q_{f90} = 0.43$ を与える。

【0015】

そのような狭い粒径帯を持つ粉末は大抵の使用に直接利用できる。本発明による方法の使用によって得られた粒径分布は沈降および篩い分けを含む攪拌付きのタンク反応器の中で在来法によって得られるよりも狭い。本発明による方法で製造する粉末について特に驚嘆に値することは、低い微粉含有量である。本発明に従って製造したビーズポリマーは従って、好ましくは分別されてない。しかしながら、その品質を単一沈降工程段階によって更に改善することができる。

【0016】

本発明においては、ビーズポリマーとは、均一または不均一に架橋した、膨潤したまたは非膨潤の、多孔質または非多孔質の、有機または無機の、本質的に球形のネットワークを意味することと解される。本発明による方法によって製造したビーズポリマーをリビング重合、重縮合、付加重合を含む、例えばエチレン性の不飽和モノマーのフリーラジカル重合、イオン（アニオンまたはカチオン）重合または熱重合によって生成することができる。例えば、これらはポリメタクリル酸誘導体、ポリ（スチレンージビニルベンゼン）誘導体、ポリエステル、ポリアミド、シリカゲルまたは混合酸化物であることもできる。

【0017】

重合は均一または不均一相内で重合を起こす全ての条件下で行うことができる。重合の実施は当業者には原理として公知である。Houben-Weyl著、巻XIV、*Makromolekulare Stoffe*（高分子材料）、Georg-Thieme出版社, Stuttgartの中で概観が示されている。

言及しても良い重縮合と付加重合の例はポリエステルおよびポリウレタンの製造並びにシリカゲルの製造である。

【0018】

本発明による方法は、特に好ましくはフリーラジカル重合、更に特に重縮合のために使用される。これらはミニ、ミクロ、逆乳化重合を含む溶液、沈殿、好ましくは懸濁、乳化重合を含む。

【0019】

例えば、エチレン、プロピレン、ブタジエン等の2から6個の炭素原子を持つ

モノー、ジオレフィン等のモノマー、アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、フマル酸、イタコン酸、その塩等の炭素原子を3から6個持つモノエチレン性の不飽和モノーまたはジカルボン酸とその誘導体およびアクリル酸、メタクリル酸とメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*sec*-ブタノール、*t*-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、2-エチルヘキサノール、オクタノール、デカノール、ドデカノールまたはステアリルアルコールとのエステル等の $C_1 \sim C_{18}$ アルカノールとのモノーまたはジエステルまたはアミドおよびアクリルアミドまたはメタクリルアミド等の N -モノーまたは N 、 N -ジ- $C_1 \sim C_{18}$ -アルキルアミドまたはその-ヒドロキシアルキルアミドまたはアクリロニトリル、メタクリロニトリル、グリセロールのビニルエーテル、ペンタエリスリトール、セルロース、アミロースおよび澱粉等の多糖類、

【0020】

セルロースおよびアミロースのアルキル、アルキルアリール、アリール酸エステルの1置換または2置換ビニルエーテル、類似体のアルキル-、アルキルアリール-、アリールカーバメイト誘導体、光学活性アミンの(メタ)クリロニトリル、 N -アクリロイルおよび N -(メタ)クリロイル誘導体、アミノ酸、アミノ酸エステルおよび N -アクリロイル- (R) -2-フェニルエチルアミン、 N -メタクリロイル- (S) -2-フェニルエチルアミンのようなアミノ酸アミド； N -アクリロイルおよび N -メタクリロイルアルキルエステルおよびアルキル基としてメチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチルを含む20種の天然産のアミノ酸のモノーおよびジ-アルキルアミド、ビニルスルホン酸、アクリルアミドプロパンスルホン酸のナトリウム塩またはこれらのアルカリ金属塩のようなモノエチレン性の不飽和スルホン酸およびこれらの塩またはスルホン化したスチレンのナトリウム塩またはスチレンまたは α -メチルスチレン等のビニル芳香族化合物またはビニルエチルエーテルのようなビニル- $C_1 \sim C_{18}$ -アルキルエーテルまたはビニルアセテートまたはビニルプロピオネート等のビニル- $C_1 \sim C_{18}$ -アルキルエステルまたは N -ビニルピロリドン等の N -ビニルラクタム、またはビニルクロライドまたはビニリデンクロライド等のビニルハライド、ビニルピリジ

ンまたは α -フェニルスチレン等のビニルアロマチック化合物および1タイプおよび/または異なったタイプの異なったモノマーの混合物を使って実行することができる。

【0021】

$C_1 \sim C_{18}$ -ヒドロキシアルカノールまたは-ジオールまたはN-モノまたはN, N-ジ- $C_1 \sim C_{18}$ -アルキルアミドを有するモノエチレン性の不飽和 $C_3 \sim C_6$ -モノまたはジ安息香酸の上記のモノまたはジエステルの他に使用できる架橋剤は脂肪族または芳香族の $C_1 \sim C_{18}$ -ジ安息香酸のジビニルエステル、

【0022】

希望するならば、その鏡像異性体の純粋な形の脂肪族または芳香族の $C_1 \sim C_{18}$ -ジアミンのN, N-ジアクリロイルまたはN, N-ジメタクリロイル誘導体、酒石酸または置換酒石酸のジビニルエステル、鏡像異性体として純粋な形態、またはジアステレオマーとしての1, 2-ジフェニルエチレンジアミンのN, N'-ジアクリルアミド、ジビニルエチレン尿素およびその誘導体、ジビニルベンゼンまたはケイ素含有架橋剤などである。架橋剤のタイプと量が本質的には架橋度とそれから生ずる多孔性を決定する。0~5000 nmの広い孔範囲を持つ架橋、膨潤したゲルおよび永久多孔性素材両者は、5~100 nmの絡み合い直径を有する直鎖型ポリスチレンのための排他上限を有する好ましくは永久多孔素材を作製することができる。

【0023】

その他のモノマーおよび架橋剤およびその使用は多数の当業者には公知である。

使用可能な分子量制御用の在来の制御剤は、モノマー量に基づいて0.01から5%までの割合で、例えば、メルカプトエタノール、メルカプトプロパノール、メルカプトブタノール、メルカプト酢酸、メルカプトプロピオン酸、メルカプトトリメトキシシラン、ブチルメルカプタンまたはt-ドデシルメルカプタン等のメルカプト化合物、または代わりにテトラクロロメタンまたはプロモトリクロロメタン等の有機ハロゲン化合物である。

【0024】

適当なフリーラジカル重合開始剤はフリーラジカル重合を開始することができる全ての物質である。典型的なフリーラジカル重合開始剤は例えば Kunststoffe 80の830-837頁、1990に記載されているようなアルカリ金属のペルオキシ二硫酸塩、過酸化物両者およびアゾ化合物である。少なくとも1種の有機または無機の酸化剤、好ましくは過酸化物および／またはヒドロペルオキシドおよび少なくとも1種の有機または無機の還元剤から成る開始剤が本発明による重合に本当に適している。開始剤の量はモノマー全量の通常は0.01と5重量%の間、好ましくは0.1から2重量%である。

【0025】

本発明による重合の特に好ましい態様においては、乳化剤または保護コロイドの添加が不要である。乳化剤除去のための複雑かつ高価な精製工程が完全に余分であるので、これが分散乳化または懸濁ポリマーの製造の際の主なハードルを克服している。従って、特に好ましくは、均一または不均一に架橋したスチレンジビニルベンゼン、均一または不均一に架橋した酢酸ビニルージビニルアジピン酸支持体、均一または不均一に架橋した酢酸ビニルージビニルエチレン尿素支持体、均一または不均一に架橋した酢酸ビニル-N, N'-エチレンビスアクリルアミド、シリカゲル、チタン酸化物、ジルコニウム酸化物、アルミニウム酸化物粒子、並びに炭水化物、特に対応するセルロースまたはアミロース誘導体の三置換アルキル、アルキルアリル、アリールカルボン酸エステル酸を含む多孔質の粒子、多糖類の三置換アルキル、アルキルアリル、アリールカルバメート、特にセルロースおよびアミローストリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメイト)の製造において、乳化剤または保護コロイドを使用せずに反応を行うことである。

【0026】

乳化剤または保護コロイドはしかしながらある場合には添加するならば、10重量%までの量、好ましくは重合させるモノマーに基づいて0.5~5重量%、特に好ましくは0.5から3までの重量%を通常は使用する。適当な保護コロイドは例えば、ポリビニルアルコール、セルロース誘導体、ポリアルコール、セル

ロース誘導体、またはビニルピロリドンを基材とするコポリマーである。適当な乳化剤は特にエトキシ化モノー、ジー、トリアルキルフェノール、長鎖アルコールのエトキシエステル、アルキルスルホン酸、アルキルアリールスルホン酸のアルカリ金属またはアンモニウム塩等の、アニオン性または非イオン性の乳化剤である。詳細な記載はHouben-Weyl著、Methoden der Organischen Chemie(有機化学の方法)、Georg-Thieme 出版社、巻XIV/1、192-208頁、または411-420 1961年参照。

【0027】

乳化重合によって多孔性のポリマー粒子を製造する際の孔作製は適当な沈殿剤の影響を受けるかもしれない。典型的な沈殿剤は6から30個の炭素原子。好ましくは6～12個の炭素原子を有するアルキル化合物またはアルキルアルコールである。重縮合または重付加のために言及する無機のモノマーは特にエステル、炭化物、窒化物、更に3、4、5主族および亜族の遷移金属のアルキル化合物である。アルミニウム、硼素、ケイ素、チタン、ジルコニウムのアルキル、アリールおよびポリエステルが好ましい。C₁～C₁₀ エステルとケイ素、チタン、ジルコニウム、硼素の置換したエステル、ポリエステル並びにアルコキシアルキルジシランが特に好ましい。

【0028】

非多孔性および/または多孔性の無機の酸化物、カルボキシ炭化物、窒化物の製造に際しては、上記のモノマーと15と70重量%の間の元素含有量を持つその事前に縮合させておいた縮合生成物の使用が行われる。そのような出発化合物の好ましい例はテトラエトキシシラン、ポリエトキシシランであり、例えば、ブルクハウゼン(Burghausen)市のWacker社からのPES(登録商標)28またはPES(登録商標)40、テトラエトキシチタン酸エステル等である。

【0029】

多孔性のまたは非多孔性のシリカゲルはテトラアルコキシシラン、すなわち例えば、1～10個の炭素原子を有する脂肪族アルコール、例えば、メタノール、エタノール、n-またはi-プロパノール、異性体のブタノール、ペンタノールのような脂肪族アルコールの全ての加水分解可能なケイ酸オルトエステルを使っ

て本発明に即して典型的に製造する。これらを単独にまたは混合物の形で使用することができる。C₁～C₃-アルコールのケイ酸オルトエステル、特にテトラヒドロキシシランが好ましい。多孔性粒子を追加として式 I のトリアルコキシシランを使って製造することもできる。



ただし

R¹はC₁～C₁₀-アルキルである。

R²はC₅～C₂₅-アルキル、C₆～C₁₄-アリール、C₇～C₂₅-アルキルアリール、C₇～C₂₅-アリールアルキルである。

R²は好ましくはC₆～C₂₀-n-アルキルである。

【0030】

テトラアルコキシシランは式 I のシランを基準にして、好ましくは3から250倍のモル過剰量で使用する事ができる。これ以上の詳細は、特に最初にできた孔をいかにして拡大できるかに関しては、WO 97/07056 およびそれに引用されている文献中に記載されている。

【0031】

特にクロマトグラフィー用に、種々の分離方法に適するように、SiO₂粒子の表面をしばしば誘導体化している。例えば、ビニル基、2, 3-ヒドロキシプロピル基、3-アミノプロピル基またはオクタデシル基を導入する。SiO₂表面の誘導体化のためのこれらの反応および方法に適したシランは当業者には公知であり、一般のハンドブック、例えば、Porous Silica (K.K. Unger, Elsevier 出版社、1979) に纏められている。

【0032】

脂肪族のC₁～C₅-アルコール、好ましくはメタノール、エタノール、i-プロパノール、n-プロパノール等のC₁～C₃-アルコールがアルコール成分として妥当である。これらは単独にまたはこれに代わって他との混合物の形で使用することができる。

5～250℃、特に5～150℃、好ましくは30～150℃、特に好ましくは50～100℃の反応温度で重合を行うことが特に優れていると言うことが証

明されている。重合は大気圧中または過気圧中で行うこともできる。

【0033】

反応は好ましくは連続相を、一般的には水または水／アルコールまたは水／有機溶媒を連続的に一定量の流速でマイクロミキサーを通過させることにより行う。この場合のアルコールはメタノール、エタノール、プロパノール等の水混合可能なアルコールであり、有機溶媒は水と混合可能であるべきである。これらは例えば、ジメチルスルホサイド、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルおよびジオキサンである。

【0034】

不均一相（典型的には水混合不可能なまたは僅かにのみ水混合可能なアルコールまたは炭化水素）はモノマーまたはモノマー類、選択的には助剤（例えば分子量調節剤、乳化剤など）を含有し、その後に第二供給を通じて同じように一定の、厳密に設定した体積流速で供給する。2種類の体積流動速度の比は広い範囲内にあることが可能であり、希望する粒径、粒径のタイプと分布、均一相と不均一相の粘度によって変動し、更に反応温度、反応動力学、適当な孔構造に達するために最終混合物中の不活性成分の必要な比率によっても変動する。連続相と不均一相の体積流速間の比率は（連続：不均一）好ましくは1：10から100：1、特に5：1から20：1である。

【0035】

上記の手法を逆転させることも同じように可能である。例えば、親水性のモノマーを水性相を通過させることによって重合させる。その例は水ガラスの水／ヘプタンまたは混和しない溶媒中での乳化が酸性溶液中で凝縮するシリカゲルの製造のための方法である。その方法は特に、例えばアルカリ金属塩の不純物を含むかもしれないシリカゲル粒子の安価な製造には適している。

【0036】

水性相に存在するモノマーは、例えば、ケイ酸の水溶液（水ガラス）である。チタン酸塩、アルミン酸塩、ジルコン酸塩のようなその他の適当な無機の化合物には、水性相内にモノマーとして存在することが可能である。その後にマイクロミキサーが水性相を混合できない第二の相と乳化させる。第二の相は、通常は直鎖

のまたは枝分かれした $C_5 \sim C_{10}$ -アルカンまたはこれらの混合物等の有機溶媒によって形成される。その他の溶媒も適している。しかしながら、有機溶媒はその後再び除去しなくては成らないことも記憶しておかねばならない。従って、十分に揮発性でなくては成らない。得られた乳濁液をその後適当な、好ましくは酸性触媒を含む反応システムに通過させ、ゲル化する。反応条件の例は例えばPorous Silica (K.K.Unger, 1979) に示されている。

【0037】

本発明による重合のための適当なミキサーは静的マイクロミキサーである。このミキサーでは混合する2成分の空間的な分布は流動管理、例えば、分離と再結合、ねじれ、ゆがみと拡充、流動エネルギーの利用によって、大きな界面が成分間の拡散交換のために作製される方法によって影響を受ける。種々のミキサーとその構造が公知である。例えば、このタイプのシステムはPhilt.Gravesen等、IEE EのMEMS'96のProceedings、1996、San Diego; V.Hessel等、Proc.Int.Symp.on Microsystems, Intelligent Materials and Robots, Sendai Japan 1995 45; Schwesinger等、J.Micromech. Microeng. 1999, 6.99; R.W.Wegeng等、Proceedings of 1996 Spring National Meeting AIChE, New Orleans 1996, 1; A.E.Gruber等 "IR-spectroscopic Studies of a Chemical Reaction in Various Micromixer Designs Second Int. Conf. on Microreaction Technology, New Orleans USA 8-12 March, 1998 または H.Loewe等, "Micromixing Technology" IMRET 4, 第4回マイクロ反応技術に関する国際会議での発表のための書面による概説、Atlanta 5-9日、2000年3月である。

【0038】

本発明によるビーズポリマーの製造には、特に IMM(Institute fuer Mikrotechnik Mainz GmbH)からのLIGAマイクロミキシングシステムが好まれた。この高性能ミキサーでは、混合ユニット内の2種類の液流を特別な形態をしたマイクロチャンネル中で互いに逆方向に移動させ、その後その後に流動方向に直角なスロットを通過して放出する。マイクロチャンネルの壁は2種の流動の接触面積を増大するために、サイン曲線を描いて巻いている。この構造を通じて、2種の液流または液体と気体の流動が秒ないしマイクロ秒の間に拡散によって混合する。

これらミキサーは多くのデザイン内で利用できて、合成の要求の応じてミキサーを選択させている。

【0039】

しかしながら、使用条件によっては、例えば、高粘度溶液の使用に応じて、他のタイプのミキサーを使用することが有利であることもある。大量生産を目的とする工業目的には、使用できるものとしては、IMM (Institut Mikrotechnik Mainz GmbH、ドイツ) 製のキャタピラーまたはオニオンミキサーが特に適している。LIGAのマイクロミキシングシステムとは対照的にキャタピラミキサーは例えば、合計して2チャンネルを持っているに過ぎない。そのミキサーのデザインは顕著に高い流動速度を達成可能とさせている。加えて、チャンネルの清掃は簡略化されている。オニオンミキサーは貝殻状チャンネル構造を持っている。これと同様に高い生産性と容易な清掃の長所を持っている。

【0040】

本発明によるビーズポリマー製造は適当に混合可能なまたは僅かにのみ混合可能な成分の溶液の2以上の液流をミキサー中で分散させ、その後に重合させる。高い剪断力によって、比較的狭い粒径分布を持つ液滴の発生を結果として生ずる。このことはビーズポリマーの製造中に乳化剤を添加する必要性が生じ、またはその後に粒径分布に関してビーズポリマーを分別する必要性が生じるが、これは初めての余分な操作である。

【0041】

得られた粒子の大きさは第一にチャンネル大きさと第二に副流の流速の影響を受けることがある。チャンネルの大きさが小さくなればなるほど、しかも流速が大きくなればなるほど、得られた粒子は小さくなる。この方法では、0.1と300 μm の間、好ましくは1と100 μm との間、特に好ましくは1と20 μm との間の特異な値に設定できる狭い粒径を持つ本発明による粒子を製造することができる。その方法は5と50 μm の間、特に10と50 μm との間の狭い粒径範囲を持つ粒子の製造には特に有利である。その理由は今まではこれらの範囲内では極めて広い粒径分布をもつ粒子のみを製造することが可能だったからである。

【0042】

更に大切な反応パラメーターは粘度である。不均一相の粘度が高いほど、ある低い粒径を達成するためには、より大きな剪断力を使用しなくてはならない。

本発明による重合中にある種の孔構造を製造するためには、バッチ方法から知られる反応条件を直接適用することができる。反応条件の例は例えば、Porous Silica (K. K. Unger Elsevier 1979) に示されている。

【0043】

加えて、粒子の孔容積が当初に導入した溶液中のアンモニア濃度を変更することによって、本発明によるシリカゲル製造中に直接影響を受けることが見出された (例えば、溶液3例2)。例えば、通常バッチ方法で使用する濃度の2倍の高濃度のアンモニアを使用することによって、孔容積は0.7と0.9の間の範囲に設定することができる。本発明に即して製造したシリカゲルの機械的特性は在来方法で製造したシリカゲルに比較して従って大幅に改善された。同時に、クロマトグラフィーのための特性に重要である表面積と孔径のパラメーターは事実上不変のままである。

副流の設定と従って成分の混合に関係するパラメーターを市販の計量ポンプが実施することができる。

【0044】

本発明によるビーズ重合のためには、マイクロミキサーに補助装置をつけることもできる。本発明に即して、これらは1以上の上昇流または下降流マイクロミキサー、ホールドアップループ、管状反応器、熱交換器、反応釜、その他の液体または気体の導入のための装置、並列にまたは直列に設置したサンプリングまたは検出装置であることもある。

マイクロミキサーは好ましくは上昇流または下降流遅延ループおよび熱交換器付きであり、その結果ミキサーへの溶液の供給、温度、粒子生成後の反応を制御でき、しかも極めて精密にモニターできる。

特に比較的大きな粒子の製造には、反応釜は好ましくはマイクロミキサーの組み込み式の下降流である。この方法では、例えば、DE 196 34 450の中の貫通式反応器による場合のように、達成可能な粒径の制約が避けられる。

【 0 0 4 5 】

本発明による方法は予備成形した球形液滴からポリマーを生成する全てのタイプの重合に一般に適用可能である。従って、対応する重合に適した極めて広いバリエーションの補助の装置または反応器をマイクロミキサーの助けによって球状の粒子の生成の組み込み式の下降流であることもできる。この方法で、本発明による方法はビーズ重合を制御困難なバッチ操作から連続方法に転換する可能性を提供している。必要な装置は極めて小さく、特異な方法でこの方法を実行することによって、処理が必要な僅かの副生成物が得られるに過ぎない。反応条件の単なる簡単な最適化の後に、大抵の利用では篩い、分類、沈降がもはや必要でない粒子の帯範囲が得られる。対照的に、攪拌タンク法では図 2 と 3 で示すような広い粒径帯が得られ、約30重量%に過ぎない収率が狭い粒径分布を得るために篩いおよび／または沈降後に残るのみである。目標の粒径帯の収率は本発明による方法では事実上100%である。

【 0 0 4 6 】

本発明による方法で製造した粒子は単分散粒子の全ての公知の利用に極めて適している。特に、例えばHPLCまたは毛細管電気泳動等のクロマトグラフィーの分野での利用に適している。本発明による狭い粒径分布を持つ無機の粒子、特にシリカゲル粒子は、化粧品などのための理想的な添加物質である。本発明に従って生産した粒子は、スパーサーまたはキャリブレーション物質としても適している。

【 0 0 4 7 】

図 1 は IMM 製のマイクロミキサーの構造の模式図である。装置は基板 (1)、とカバー板 (2) からできており、これらは入り口と出口とに接続されている。混合部材は 25 または 40 μm の広がりを持つ 15 または 18 本のサイン形状のチャンネル (3) の層を含んでいる。混合容器への 2 種の成分の流れ (4 a と 4 b) の導入後に、これらは小さい副流に分割され、そのチャンネル構造のために、直ちに合わずに、容器の中心へ通過する (多数の薄板)。接触面は混合容器の上側のスロット (5) で制限されており、これを通過して混合物はミキサーから出ている。個々の混合容器の他に、大量生産のためには、10個の補助ミキサー

容器から成るマイクロミキサー列を使用することも可能である。この配列は、本発明においてはマイクロミキサーの分類に属する。

図2と3は例1と2においてさらに詳しく説明される。

図4は在来の攪拌タンク反応釜で行われた重合の典型的な結果である。大きな粒子と多数の小さい粒子が存在する。

図5は在来の攪拌付きのタンクバッチに再度由来する、図2からの粒子と同じ化学組成の重合製品を示している。この粒径分布は細かい分画を除くための篩い分けと2重沈降の後に得られた。

図6は本発明に従って行われた重合の結果である。明らかに顕著な極めて狭い粒径分布を直接、更なる分別をせずに得た。

【0048】

これ以上の詳細なしに、当業者は上の記載をその最も広い範囲で 사용할ことができると考えられる。従って、好ましい態様と例は、単に記述による開示に過ぎないと思えるべきであって、いかなる方法でも限定するものではない。

これまで及びこれ以降に言及する全ての出願書、特許、出版物、および対応する出願DE 99 20 794、1999年5月6日出願の完全な開示内容を参考文献の方法でこの出願書に組み入れた。

【0049】

例

全ての合成はIMM製のマイクロミキサー、チャンネル幅40 μm (タイプA7) を使用して行った。

例1 不均一な、架橋スチレンージビニルベンゼンの製造

実験装置の組立

装置は均一相及び不均一相のための貯蔵タンク(1)と(2)から組立てられた図2の中の装置、2個の定流ピストン供給ポンプP1とP2、高性能ミキサー(3)、異なった内径を有する3セクション(セクションa: 2mmの内径、長さ10m、セクションb: 5mmの内径、長さ10m、セクションc: 内径10mm、長さ10m)から組み立てられている反応後の領域としての管状反応釜(4)に対応している。管状反応器は下降傾斜を有して配置し、攪拌器(7)付き

の攪拌タンク（６）の中に進んでいる。開始剤温度（典型的には $>65^{\circ}\text{C}$ ）以上の反応温度をサーモスタット（５）によって設定することができる。反応開始時には、ミキサーは常に均一相で満たされている。ポンプP 1とP 2は常に不均一相前に均一相の供給の順で開始する。

【 0 0 5 0 】

実験方法

10 nmの孔サイズを有し、かつ20と40 μm の間の平均粒径を有する素材の製造

貯蔵タンク（１）、（２）はそれぞれ不均一相（モノマー、架橋剤、フリーラジカル開始剤を含む反応混合物）と均一相（水と選択的には乳化剤）を 40°C の当初温度に加熱し、定流速比（1 : 10 v/v）でミキサー内に計量して入れる。反応後領域（４）を 85°C に加熱する。攪拌付きタンク10リットル（６）を板バネ付き攪拌機（７）によって低速で一定に攪拌し、管反応器（４）の末端に位置している。

【 0 0 5 1 】

反応バッチ：

a) 乳化剤を使用する場合

溶液1：スチレン

ジビニルベンゼン

0.2重量%のアゾイソブチロニトリル

スチレンとジビニルベンゼンを比1 : 1で使用する。

溶液2：水

Tween 80（登録商標）の0.2重量%

b) 乳化剤なしの場合

組立と組成はa)と同じように、ただし溶液2中の乳化剤なし。

【 0 0 5 2 】

例2 多孔質の、球形のシリカゲルの製造

a) ポリエトキシシランの製造

400 gのTES（登録商標）40を乾燥した2リットルの丸底フラスコに入れ

、200 gのエタノールを攪拌しながら添加した。混合物を20分間25℃に維持し、0.5 mlのチオニルクロライドをその後に加えた。60 gの脱イオン水（25℃）をその後に10～12分かけて滴下し、その後にその混合物を更に30分間攪拌し、100ミリバールでエタノールを除去し、水浴を25℃から60℃に10℃/30分の速度で加熱し、その気圧を30ミリバールに低下し、その混合物を蒸発させて、1.16 gのポリエトキシシランが得られた。

【0053】

b) シリカゲルの製造

溶液1：16.7 gのポリエトキシシラン

6 gのジメチルホルムアミド（99%）

溶液2：水/2-プロパノール（64/36 v/v）

溶液3：25%アンモニア、水で1：50に希釈

全量流速：20 ml/分

溶液1/溶液2 = 1：15 粒径約 5 μ m

1：10 粒径約 10 μ m

【0054】

実験方法：

貯蔵タンク（1）と（2）からの均一相と不均一相をミキサー（3）の中で所定の体積比で決めたように混合した。そのミキサー（3）は攪拌付きのタンク（4）（容積10リットル）の上に懸濁液が反応液体（溶液3）の中に滴下するように配置されている。

実験組立の変形として、ミキサー（3）は、図3に示すように反応釜（4）に浸漬されている。一定装置攪拌（5）によって反応懸濁液を直接ミキサーから供給する。

【0055】

例3 球状、多孔セルローズ誘導体の製造

溶液1：12 gのセルローストリベンゾエート

150 mlのジクロロメタン

溶液2：水

溶液 3 : 水

溶液 4 : メタノール

全量流速 (溶液 1 と 2) : 1 1 m l / 分

体積流速 (溶液 3) : 約 1 0 0 m l / 分

溶液 1 / 溶液 2 比 = 1 : 1 0

【 0 0 5 6 】

沈殿液メタノール (溶液 4) との最初の接触の時にセルロースエステル/ジクロロメタン懸濁液からのセルロースエステルの早すぎる沈殿を防ぐために、ミキサーのアウトプットを沈殿液の中に直接供給しない。ミキサー出口は同心円的に管によって (管中の管) 囲まれており、そこから水を第三ポンプによって極めて大きな体積流速で汲み出している。出口チューブを同心円的に囲んでいる液体流動がセルロースエステル/ジクロロメタン水中懸濁液の濃度を少なくとも 1 0 分の 1 に低下させている。この希釈懸濁液をその後沈殿液体メタノール中に供給する。沈殿溶液のメタノール濃度が同一にしておくためには、一定の供給比で沈殿液体を反応混合物と入れ替える。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 I M M 製のミクロミキサーの構造の模式図である。

【図 2】 例 1 と 2 においてさらに詳しく説明される。

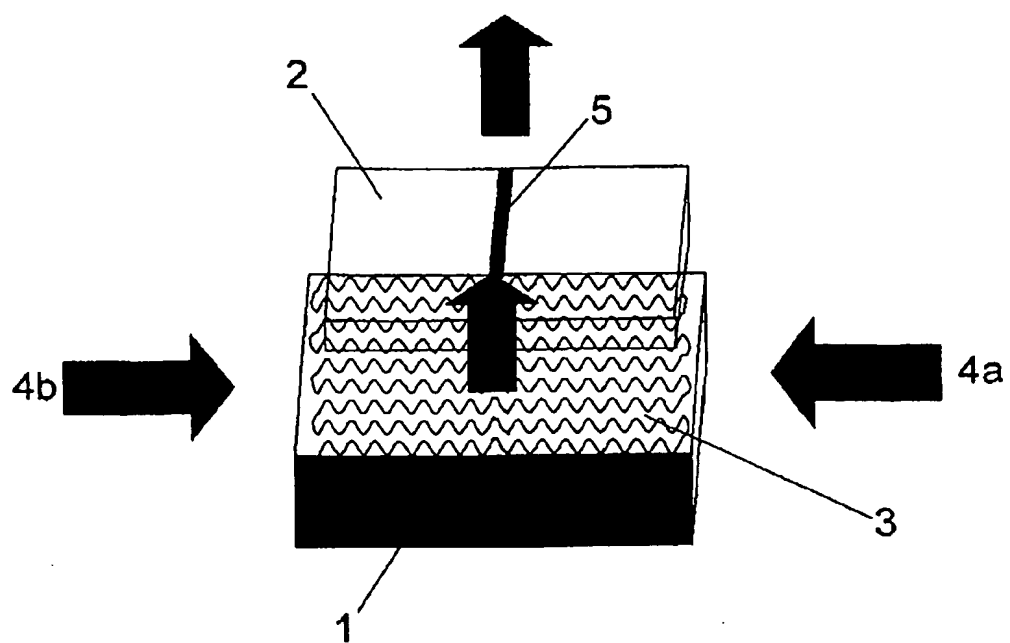
【図 3】 例 1 と 2 においてさらに詳しく説明される。

【図 4】 在来 of 攪拌付きタンク反応釜で行われた重合の典型的な結果である。

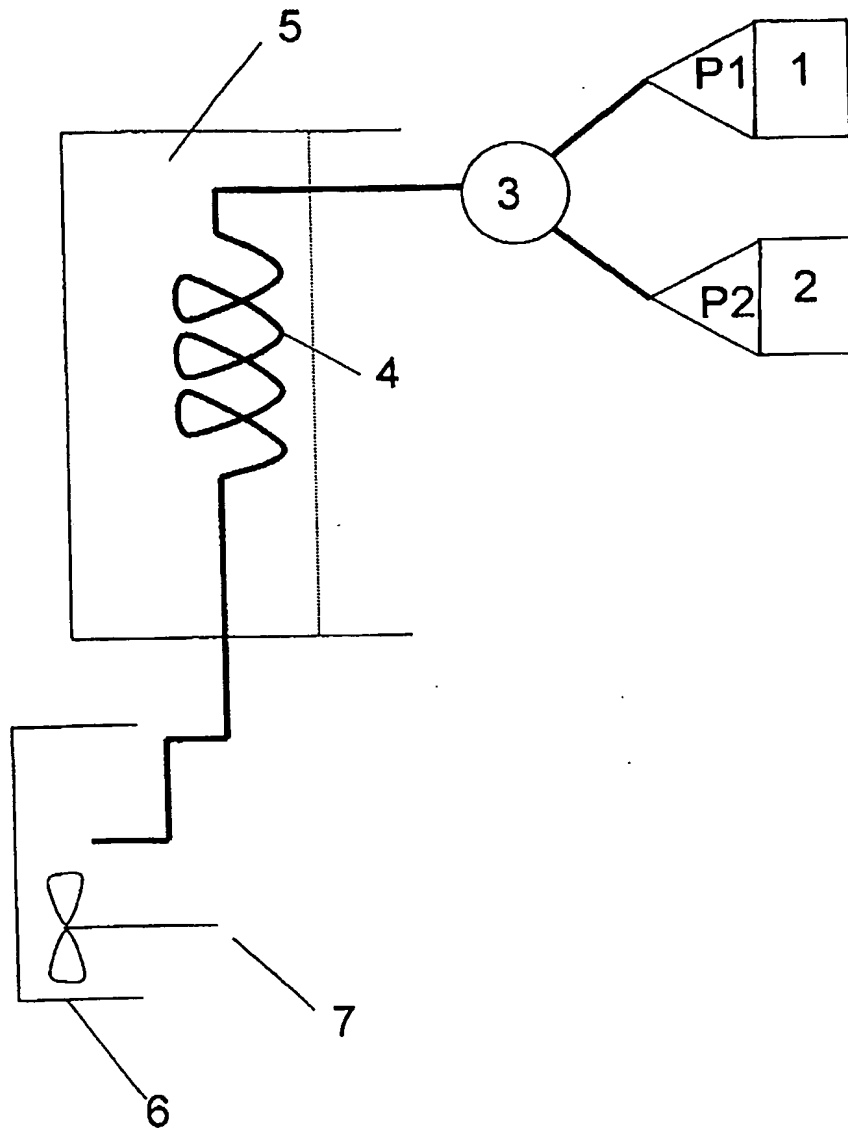
【図 5】 在来 of 攪拌付きのタンクバッチに再度由来する、図 2 からの粒子と同じ化学組成の重合製品を示している。

【図 6】 本発明に従って行われた重合の結果である。

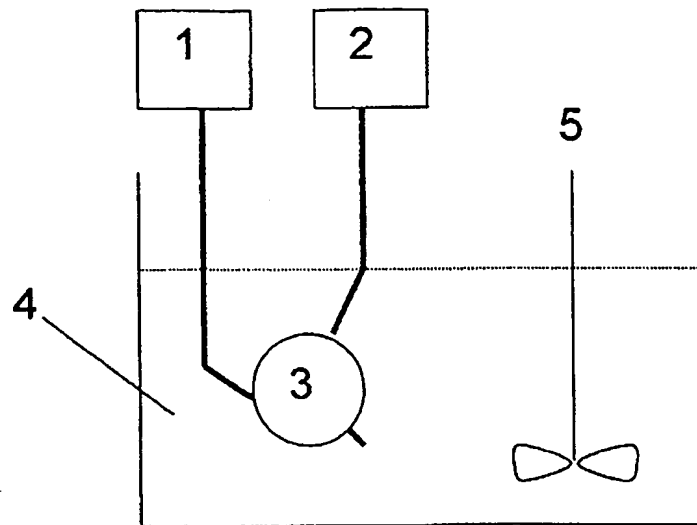
【図1】



【図2】



【図3】



【図4】



【図 5】



【図 6】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C08J3/14 C08F2/22 C01B33/152 B01J19/00		International Application No. PCT/EP 00/03677
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C08J C08F B01J		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 9326 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1993-208895 XP002147178 & JP 05 132567 A (DAINIPPON INK & CHEM IND) abstract	1
X	US 5 244 734 A (OKUMA SHIGERU ET AL) 14 September 1993 (1993-09-14) claims 1,5,6 figures 3,8 column 5, line 5 - line 27 -/-	4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 September 2000		Date of mailing of the international search report 21/09/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6916 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 epo nl, Fac. (+31-70) 340-3018		Authorized officer Hallemesch, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.
PCT/EP 00/03677

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 542 051 A (NIPPON PAINT CO LTD) 19 May 1993 (1993-05-19) claim 1 example 7 figure 1	4
X	WO 99 19386 A (YUYAMA HAJIME ; ONI SHINZO (JP); NAT STARCH CHEM INVEST (US)) 22 April 1999 (1999-04-22) claim 7	4
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 556 (C-664), 11 December 1989 (1989-12-11) & JP 01 230420 A (NIPPON SHOKUBAI KAGAKU KOGYO CO LTD), 13 September 1989 (1989-09-13) abstract	4
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 072 (C-0808), 20 February 1991 (1991-02-20) & JP 02 296711 A (SHIN ETSU CHEM CO LTD), 7 December 1990 (1990-12-07) abstract	4
A	US 5 886 112 A (NOWE STEPHANE ET AL) 23 March 1999 (1999-03-23) claim 1	1
A	US 5 902 834 A (PORRVIK INGRID) 11 May 1999 (1999-05-11) claim 1	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 00/03677

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 5132567	A	28-05-1993	NONE	
US 5244734	A	14-09-1993	JP 1721327 C	24-12-1992
			JP 4006733 B	06-02-1992
			JP 62265328 A	18-11-1987
			JP 1859154 C	27-07-1994
			JP 5076496 B	22-10-1993
			JP 61241337 A	27-10-1986
			JP 1714148 C	27-11-1992
			JP 4001768 B	14-01-1992
			JP 62079231 A	11-04-1987
			JP 1773344 C	14-07-1993
			JP 4061014 B	29-09-1992
			JP 62246935 A	28-10-1987
			US 4902792 A	20-02-1990
			DE 3688634 A	05-08-1993
			DE 3688634 T	02-12-1993
			EP 0200973 A	12-11-1986
EP 0542051	A	19-05-1993	CA 2081630 A	30-04-1993
			JP 2771403 B	02-07-1998
			JP 5214053 A	24-08-1993
			US 5395880 A	07-03-1995
WO 9919386	A	22-04-1999	JP 3014987 B	28-02-2000
			JP 11116649 A	27-04-1999
			AU 9666698 A	03-05-1999
JP 01230420	A	13-09-1989	JP 8032553 B	29-03-1996
JP 02296711	A	07-12-1990	JP 2036016 C	28-03-1996
			JP 4070257 B	10-11-1992
US 5886112	A	23-03-1999	FR 2735480 A	20-12-1996
			CA 2178995 A	16-12-1996
			CN 1140180 A	15-01-1997
			CZ 9601715 A	15-01-1997
			DE 69601831 D	29-04-1999
			DE 69601831 T	07-10-1999
			EP 0749987 A	27-12-1996
			ES 2129937 T	16-06-1999
			JP 9003102 A	07-01-1997
			KR 206528 B	01-07-1999
			SK 75196 A	09-04-1997
US 5902834	A	11-05-1999	AU 2541695 A	05-12-1995
			EP 0763064 A	19-03-1997
			JP 10500164 T	06-01-1998
			WO 9531485 A	23-11-1995

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ミューラー、 ハンスーダニエルーヤコブ
ドイツ連邦共和国 デー64839 ミュン
スター、ゲーテシュトラッセ 49

Fターム(参考) 4G066 AA22B AC02B AC14B BA09
BA20 EA01 FA07 FA08
4G072 AA28 BB05 BB07 BB15 CC10
HH30 MM01 MM02 RR12 UU11
UU17
4J011 AA08 AC06 JB08 JB09 JB11
JB14 JB26 KA27 KB08 KB11
KB14 KB29
4J031 CA07 CA22 CA27 CA39 CA42
CE10 CG03

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.